

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年10 月13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/094848 A1

(51) 国際特許分類:
A23L 1/30, A61K 35/74, A61P 1/16

A61K 35/20,

1 1 - 1 0 カルピス株式会社基礎研究フロンティア
アラボラトリー内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006243

(74) 代理人: 酒井 一, 外(SAKAI, Hajime et al.); 〒1020083
東京都千代田区麹町 5 丁目 7 番地 秀和紀尾井町
T B R ビル Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2005 年3 月31 日 (31.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-106105 2004 年3 月31 日 (31.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): カルピ
ス株式会社 (CALPIS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1500022 東
京都渋谷区恵比寿南 2 丁目 4 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森山 芳則
(MORIYAMA, Yoshinori) [JP/JP]; 〒7000082 岡山県
岡山市津島中 1 - 3 R A 3 0 6 Okayama (JP). 坪井
誠二 (TSUBOI, Seiji) [JP/JP]; 〒7000085 岡山県岡山
市津島南 2 丁目 6 - 2 2 Okayama (JP). 増山 明弘
(MASUYAMA, Akihiro) [JP/JP]; 〒2290006 神奈川県
相模原市淵野辺 5 - 1 1 - 1 0 カルピス株式会社基
礎研究フロンティアアラボラトリー内 Kanagawa (JP).
高野 俊明 (TAKANO, Toshiaki) [JP/JP]; 〒2290006
神奈川県相模原市淵野辺 5 - 1 1 - 1 0 カルピ
ス株式会社基礎研究フロンティアアラボラトリー
内 Kanagawa (JP). 中村 哲平 (NAKAMURA, Teppei)
[JP/JP]; 〒2290006 神奈川県相模原市淵野辺 5 -

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT FOR PREVENTING OR SUPPRESSING HEPATOPATHY AND FUNCTIONAL FOOD FOR PREVENTING
OR SUPPRESSING HEPATOPATHY

(54) 発明の名称: 肝障害予防又は抑制剤及び肝障害予防又は抑制用機能性食品

(57) Abstract: It is intended to provide an agent for preventing or suppressing hepatopathy which can be continuously and regularly
taken and has a high safety and by which hepatopathy such as hepatic cell death can be effectively prevented or suppressed; and a
functional food such as a food for special health uses aiming at preventing or suppressing hepatopathy which contains the agent. The
above-described agent for preventing or suppressing hepatopathy contains whey as the active ingredient, while the above-described
functional food for preventing or suppressing hepatopathy contains this agent for preventing or suppressing hepatopathy.

(57) 要約: 日常的に運用可能で、安全性に優れ、肝細胞壊死等の肝障害を有効に予防又は抑制しうる肝障害予防
又は抑制剤及び、該剤を含む肝障害予防又は抑制用の特定保健用食品等の機能性食品を提供する。本発明の肝障害
予防又は抑制剤は、ホエーを有効成分として含み、本発明の肝障害予防又は抑制用機能性食品は、前記肝障害予防
又は抑制剤を含む。

WO 2005/094848 A1

明 細 書

肝障害予防又は抑制剤及び肝障害予防又は抑制用機能性食品 技術分野

[0001] 本発明は、肝障害予防又は抑制剤及び肝障害予防又は抑制用の特定保健用食品等の機能性食品に関し、更に詳細には、肝細胞壊死に起因する血清中のGOT値やGPT値の上昇を抑制し、肝障害を予防及び／又は抑制するための肝障害予防又は抑制剤及び肝障害予防又は抑制用機能性食品に関する。

背景技術

[0002] 肝臓は、代謝の中樞器官であり、胆汁産生、排泄、解毒等の多彩且つ重要な機能を有している。一方、予備力が強いこと沈黙の臓器とも言われており、倦怠感や黄疸、浮腫、腹水等の症状が表れ難く、その障害の発見が遅れがちになり易い。一般には、GOT(グルタミン酸－オキザロ酢酸トランスアミラーゼ)やGPT(グルタミン酸－ピルビン酸トランスアミラーゼ)は、肝臓に多く存在することが知られており、血中のGOT値及びGPT値が肝臓細胞壊死の程度を鋭敏に反映することから、肝障害の簡易な測定法としてこれらの値による評価がなされることが多い。

近年、食生活の欧米化、栄養バランスの偏り、アルコール摂取や薬物による肝臓への負担が増加しており、脂肪肝の患者数も大幅に増加している。また慢性肝疾患は、肝細胞の年余にわたる破壊と再生の繰返しにより、肝組織の繊維化が進行し、肝硬変、肝細胞ガンへと進行する疾患であり、このような患者が増加している。

現在、肝疾患に対する特効薬はなく、食事療法や安静を中心とする治療が主流であるが、例えば、慢性肝疾患に対して、強力ネオミノファーゲンC(登録商標、ミノファーゲン社製)等のグリチルリチン製剤が使用されることがある。しかし、グリチルリチン製剤は、腸内で不活性化されるために、経口での効果は期待できず、主に注射剤として使用されている。従って、日常的な注射の苦痛が生じ、更には、副作用として高血圧や低カリウム血症等が生じることも報告されている。

一方、種々のアミノ酸製剤が、肝硬変、肝不全等の肝疾患に伴なう肝性脳症や低アルブミン血症の改善等を目的として使用されることがある。しかし、該アミノ酸製剤

は、肝疾患を治療するというより、肝疾患による栄養障害の改善、即ち、血漿アミノ酸の不均衡是正による窒素代謝の改善や血中アンモニア値の低下等を期待して使用されているに過ぎない。

[0003] ところで、最近、ラクトパーオキシダーゼ及び／又はラクトフェリンを有効成分とする肝機能改善剤が提案されている(特許文献1参照)。該ラクトフェリンは、多くの哺乳動物の乳に含まれることが知られている。

しかし、ラクトフェリンは熱により変性し易く、通常の高温加熱殺菌処理等を行なうことで、容易に変性することが知られている(例えば、非特許文献1～3参照)。このため、工業的な分離や利用には制限があり、コストや汎用性の点で問題がある。

近年、ホエーには、胃粘膜保護成分(α -ラクトアルブミン)等様々な生理機能成分を含有することが知られているが、通常の高熱殺菌処理された乳又はホエーにおいて、肝機能改善作用は報告されていない。

特許文献1:特開2001-226289号公報

非特許文献1:食品新素材有効利用技術シリーズ「ラクトフェリン」(平成12年3月発行、社団法人菓子総合技術センター)

非特許文献2:乳業技術Vol.51.2001「ミルクのラクトフェリン」

非特許文献3:Journal of Dairy Science Vol.74, No.1,p65-71, 1991

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の課題は、日常的に連用可能で、安全性に優れ、肝細胞壊死等の肝障害を有効に予防及び／又は抑制する肝障害予防又は抑制剤及び、該剤を含む肝障害予防又は抑制用の特定保健用食品等の機能性食品を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] すなわち、本発明によれば、ホエーを有効成分として含む肝障害予防又は抑制剤が提供される。

また本発明によれば、前記肝障害予防又は抑制剤を含む肝障害予防又は抑制用機能性食品が提供される。

更に本発明によれば、ホエーを有効成分として含む肝障害予防又は抑制剤を、肝

障害の予防又は抑制が必要な動物に有効量経口投与する肝障害の予防又は抑制方法が提供される。

更にまた本発明によれば、肝障害予防又は抑制剤を製造するためのホエーの使用が提供される。

また本発明によれば、肝障害予防又は抑制用の機能性食品を製造するためのホエーの使用が提供される。

発明の効果

- [0006] 本発明の肝障害予防又は抑制剤は、食経験のあるホエーを有効成分とするので、日常的に連用可能で、安全性に優れ、肝細胞壊死等の肝障害を有効に予防及び／又は抑制することができる。また、本発明の肝障害予防又は抑制用機能性食品は、前記本発明の肝障害予防又は抑制剤を含むので、肝障害に対する予防及び／又は抑制が期待できる。

発明を実施するための最良の形態

- [0007] 以下、本発明につき更に詳細に説明する。

本発明の肝障害予防又は抑制剤は、有効成分としてホエーを含み、例えば、肝細胞壊死が主の要因とされる血中のGOT値及びGPT値の上昇を有効に予防及び／又は抑制することができる。

前記有効成分としてのホエーは、乳から、カゼインタンパク質等を常法に従って全部若しくは大部分除去して得られる水分画分を含むものであって、酸性ホエー及び／又はチーズホエー等が挙げられる。酸性ホエーとしては、乳酸菌を利用して発酵により得られる発酵ホエー、乳に酸を加えてカゼインタンパク質等を常法に従って全部若しくは大部分を除去して得られる水分画分を含むカゼインホエー等が挙げられ、特に、肝障害に対する予防及び／又は抑制効果に優れる点で発酵ホエーを含むことが好ましい。

- [0008] 前記発酵ホエーは、通常、乳を乳酸菌で発酵、または乳酸菌と酵母で共生発酵する方法等により得られる発酵ホエー等が挙げられる。原料の乳としては、例えば、牛乳、山羊乳、羊乳等の獣乳；豆乳等の植物乳；これらの加工乳である脱脂乳、還元乳、粉乳、コンデンスミルク等が挙げられる。使用に際しては混合物として用いることが

できる。

乳の固形分濃度は特に限定されないが、例えば、脱脂乳を用いる場合の無脂乳固形分濃度は、9質量%程度が最も良く用いられる。しかし、設備あたりの生産量を考慮した場合、無脂乳固形分濃度をある程度高くすることも可能である。発酵乳生産時に得られる発酵ホエーは、他の乳成分と分離して使用できる他、後述する機能性食品等とする場合には、必ずしも他の乳成分を分離する必要はない。

[0009] 前記乳酸菌としては、ストレプトコッカス属、ラクトコッカス属、ラクトバチルス属、ビフィドバクテリウム属等に属する乳酸菌が挙げられるが、ラクトバチルス属が好ましい。具体的には、例えば、ラクトバチルス・ブルガリカス(*Lactobacillus bulgaricus*)、ラクトバチルス・ヘルベティカス(*Lactobacillus helveticus*)、ラクトバチルス・カゼイ(*Lactobacillus casei*)、ラクトバチルス・アシドフィラス(*Lactobacillus acidophilus*)、ラクトバチルス・ファーメンタム(*Lactobacillus fermentum*)等が挙げられ、特に、ラクトバチルス・ヘルベティカスが好適に使用できる。更に具体的には、ラクトバチルス・ヘルベティカスATCC 15009、ラクトバチルス・ヘルベティカスATCC 521、ラクトバチルス・ヘルベティカスCM4株(経済産業省産業技術総合研究所生命工学工業技術研究所 特許生物寄託センター 寄託番号:FERM BP-6060, 寄託日1997. 8. 15)(以下、CM4株と称す)が挙げられ、特にCM4株が好適である。このCM4株は、特許手続上の微生物寄託の国際的承認に関するブタペスト条約に上記寄託番号で登録されており、この株が特許されることにより、第三者が入手できない制限が全て取り除かれる。

[0010] 前記乳酸菌は、あらかじめ前培養しておいた十分に活性の高いスターターとして用いることが好ましい。初発菌数は、好ましくは $10^5 \sim 10^7$ 個/ml程度である。

前記発酵ホエーを、特定保健用食品等の機能性食品として利用する場合に、風味を良好にし、嗜好性を良好とするために、前記発酵時に酵母を併用することができる。酵母の菌種は特に限定されないが、例えば、サッカロマイセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)等のサッカロマイセス属酵母等が好ましく挙げられる。酵母の含有割合は、その目的に応じて適宜選択することができる。

[0011] 発酵方法としては、前記乳酸菌の1種もしくは2種以上を培地に培養するか、または

前記乳酸菌の1種もしくは2種以上と前記酵母の1種もしくは2種以上とを混合して培地に培養することができる。培地としては、前記乳成分の1種もしくは2種以上のみからなる培地、またはこれらに副次的成分として酵母エキス、アスコルビン酸等のビタミン類、システイン等のアミノ酸、塩化ナトリウム等の塩類、グルコース、シュクロース、ラフィノース、スタキオース等の糖類、ゼラチン等の安定剤、フレーバー等を適宜添加した培地を用いることができる。

発酵は、通常静置若しくは攪拌培養により、例えば、発酵温度20～50℃、好ましくは30～45℃、発酵初発pH6.0～7.0の条件等で行い、菌数が 10^7 個/ml以上、pH5.0以下になった時点で培養を停止する方法等により行なうことができる。また、発酵前の乳は、高温加熱殺菌等が施されていても良い。

得られる発酵ホエーは、通常分離操作によりカードから分離して得ることができる。また、有効成分としての発酵ホエーを後述する機能性食品に用いる場合には、必要に応じて発酵ホエーを分離せずに該ホエーを含む発酵乳をそのまま用いることができる他、分離操作の程度を適宜決定することができる。

[0012] 前記カゼインホエーは、前記全乳又は脱脂乳等の固形物の場合には蒸留水に溶解した乳に、例えば、乳酸、クエン酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、リンゴ酸、グルコン酸、アジピン酸等を加えて、主にカゼイン等のタンパク質を除去しうる酸度に調整した後、膜処理等の常法に従ってホエー分(水分画分)を分離することにより得られる。この際、酸を加える前の乳は、高温加熱殺菌等が施されていても良い。また、酸の混合割合は、酸の種類等に応じて、通常、酸度が1.0～4.0%となるような割合で混合することができる。

[0013] 前記チーズホエーは、通常チーズ製造時等におけるレンネットによってカード凝固させた後に、該カードを常法に従ってホエー分を分離することにより得られる。この際、レンネットによる処理前の乳は、高温加熱殺菌等が施されていても良い。

[0014] 本発明の肝障害予防又は抑制剤の有効成分としてのホエーの投与量は、投与の継続性等により適宜選択でき特に限定されないが、通常、凍結乾燥粉末として0.001g/体重kg/日以上、好ましくは0.01g/体重kg/日以上である。また、本発明の肝障害予防又は抑制剤には、必要によりホエー以外の肝障害予防又は抑制作用

を有する他の成分を含有させることも可能である。

本発明の肝障害予防又は抑制剤の形態は、ホエーそのまま、若しくはその処理物として、例えば、ホエーを減圧濃縮等で濃縮した濃縮物として、また、ホエーを凍結乾燥、噴霧乾燥等の乾燥処理を行なって、乾燥した粉末の形態とすることもできる。

本発明の肝障害予防又は抑制剤の投与は、通常、経口投与で行なうことができ、例えば、肝障害が生じる前に継続的若しくは断続的に、更には、肝障害が生じた後に、継続的又は断続的に摂取することができる。

[0015] 本発明の肝障害予防又は抑制用機能性食品は、前記肝障害予防又は抑制剤を含む。

前記機能性食品としては、肝細胞壊死等の肝障害の予防や抑制を訴求した特定保健用食品等の食品が挙げられる。

前記機能性食品には、糖類、タンパク質、脂質、ビタミン、ミネラル、フレーバー、またはこれらの混合物等の添加物を添加することもできる。また、ホエーを分離する前のホエー以外の乳成分を更に含んでも良い。

本発明の機能性食品において、前記有効成分としてのホエーの配合割合は、食品の形態や種類に応じて適宜選択することができ、その機能性食品の摂取継続性等に応じて適宜選択することができ特に限定されないが、通常1～100質量%の範囲が適当である。

前記機能性食品の形態としては、例えば、ヨーグルト、乳酸菌飲料等の発酵乳製品、ホエー配合加工飲食品、乾燥粉末、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等が挙げられる。

[0016] 本発明の機能性食品は、投与量及び投与時期は特に限定されないが、前記有効成分の投与量程度で摂取することが好ましく、例えば、肝障害が生じる前に継続的若しくは断続的に、更には、肝障害が生じた後に、継続的又は断続的に摂取することが好ましい。

実施例

[0017] 以下実施例により、更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

実施例1及び2

市販の脱脂粉乳を固形率9質量%となるように蒸留水で溶解し、オートクレーブで1

05℃、10分間、高温加熱殺菌した後、室温まで冷却し、ラクトバチルス・ヘルベティカスCM4株のスターターを3質量%接種し、37℃、24時間培養を行って発酵乳を得た。この発酵乳を12000G、20分間遠心分離して固形分を除去し発酵ホエーを調製した。

また、市販の脱脂粉乳を固形率9質量%となるように蒸留水で溶解し、オートクレーブで105℃、10分間、高温加熱殺菌した後、室温まで冷却し、乳酸を酸度が2.2%となるように加えた。次いで、12000G、20分間遠心分離して固形分を除去することによりカゼインホエーを調製した。

得られた発酵ホエー(実施例1)又はカゼインホエー(実施例2)を蒸留水で10質量%になるよう希釈し、飲水として以下の動物試験に供した。また、コントロールとしてホエーを含まない蒸留水の対照区についても試験を行なった。

[0018] 3週齢のICR系雄性マウスを3群(10匹/1群)に分け、固型飼料(商品名「MF」、オリエンタル酵母工業(株)製)と、蒸留水、上記で調製した10質量%発酵ホエー、又は上記で調製した10質量%カゼインホエーをそれぞれ1ヶ月間自由摂取させた。次いで、18時間絶食させた後、各群をさらに5匹づつに分け、生理食塩水又はアセトアミノフェン溶液(700mg/kg)を腹腔内投与した。このアセトアミノフェンは、解熱鎮痛剤として一般の医薬品にも使用されているが、大量に摂取すると肝臓で処理できず、劇症肝炎様の肝障害を引き起こすことが知られており、肝障害の実験における評価によく使用されている。

投与後、2時間目と4時間目に、トランスアミラーゼCIIテストキット(ワコー社製)を使用して血清中のGOT値及びGPT値を測定することで、肝障害予防又は抑制作用を評価した。結果を表1に示す。

表1の結果より、コントロールの蒸留水投与群は、血清中のGOT値及びGPT値がアセトアミノフェン投与により顕著に上昇するが、発酵ホエー投与群及びカゼインホエー投与群ではこのような上昇が抑制され、優れた肝障害予防又は抑制作用を示すことが判った。特に、発酵ホエー投与群では、カゼインホエー投与群に対してもアセトアミノフェン投与によるGOT値及びGPT値の上昇が抑制されることがわかった。

[0019] [表1]

			2 時間目の値	4 時間目の値
G O T 値	コントロール	水＋生理食塩水投与群	1 6 4	1 9 8
		水＋アセトアミノフェン投与群	5 7 7	8 4 1
	実施例 1	発酵ホエー＋生理食塩水投与群	8 3. 9	5 9
		発酵ホエー＋アセトアミノフェン投与群	1 2 5	2 2 9
	実施例 2	カゼインホエー＋生理食塩水投与群	1 2 3	2 1 2
		カゼインホエー＋アセトアミノフェン投与群	3 4 0	7 9 8
G P T 値	コントロール	水＋生理食塩水投与群	1 1. 8	2 8. 4
		水＋アセトアミノフェン投与群	1 2 8	6 1 8
	実施例 1	発酵ホエー＋生理食塩水投与群	6. 2 9	1 5. 8
		発酵ホエー＋アセトアミノフェン投与群	6. 0 2	3 0. 1
	実施例 2	カゼインホエー＋生理食塩水投与群	1 4. 6	2 0. 5
		カゼインホエー＋アセトアミノフェン投与群	4 0. 5	1 1 0

請求の範囲

- [1] ホエーを有効成分として含む肝障害予防又は抑制剤。
- [2] ホエーが、酸性ホエー及びチーズホエーの少なくとも1種である請求項1記載の肝障害予防又は抑制剤。
- [3] 酸性ホエーが、乳を乳酸菌を含む菌株により発酵させて得られる発酵ホエーを含む請求項2記載の肝障害予防又は抑制剤。
- [4] 乳酸菌が、ラクトバチルス属(*Lactobacillus* sp.)乳酸菌である請求項3記載の肝障害予防又は抑制剤。
- [5] ラクトバチルス属乳酸菌が、ラクトバチルス・ヘルベティカス(*Lactobacillus helveticus*)である請求項4記載の肝障害予防又は抑制剤。
- [6] ラクトバチルス・ヘルベティカスが、ラクトバチルス・ヘルベティカス CM4株(経済産業省産業技術総合研究所生命工学工業技術研究所 特許生物寄託センター寄託番号:FERM BP-6060)である請求項5記載の肝障害予防又は抑制剤。
- [7] 酸性ホエーが、乳に酸を加えて得られる水分画分を含むカゼインホエーである請求項2記載の肝障害予防又は抑制剤。
- [8] 請求項1～7のいずれか1項記載の肝障害予防又は抑制剤を含む肝障害予防又は抑制用機能性食品。
- [9] ホエー以外の乳成分を更に含む請求項8記載の機能性食品。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006243

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K35/20, A23L1/30, A61K35/74, A61P1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K35/20, A23L1/30, A61K35/74, A61P1/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN), JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 7-206402 A (BIOTEST PHARMA GMBH), 08 August, 1995 (08.08.95), Full text; Claims; Par. Nos. [0012] to [0016], [0022]; examples 1 to 6 & EP 652013 A1 & DE 4337654 A1 & US 5710132 A	1, 2, 7-9
X	JP 8-99888 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 16 April, 1996 (16.04.96), Full text; Claims; Par. Nos. [0001], [0002], [0004], [0007]; examples 1, 2; Par. Nos. [0050], [0056] (Family: none)	1-4, 8, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May, 2005 (30.05.05)

Date of mailing of the international search report

14 June, 2005 (14.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006243

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-226289 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 21 August, 2001 (21.08.01), Full text; Claims; examples 2, 3 (Family: none)	1-9
X	WO 02/43753 A1 (MORINAGA MILK IND. CO., LTD.), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text; Claims; page 4, line 38 to page 5, line 8; test examples 1, 2; examples 1 to 6 & KR 2003/45025 A	1-9
X	JP 2002-332242 A (MORINAGA MILK IND. CO., LTD.), 22 November, 2002 (22.11.02), Full text; Claims; Par. Nos. [0019], [0021]; test examples; examples (Family: none)	1-9
Y	JP 2000-189105 A (Takanashi Nyugyo Kabushiki Kaisha), 11 July, 2000 (11.07.00), Full text; Claims; Par. Nos. [0001] to [0006], [0025], [0049] to [0058]; examples 1 to 3 (Family: none)	1-9
Y	JP 2000-197469 A (New Food Creation Gijutsu Kenkyu Kumiai), 18 July, 2000 (18.07.00), Full text; Claims; Par. Nos. [0001] to [0006], [0025], [0049] to [0058]; examples 1 to 3 (Family: none)	1-9
Y	JP 1-268641 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 26 October, 1989 (26.10.89), Full text; Claims; page 1, lower right column to page 2, upper right column, line 7; page 4, upper left column to upper right column (Family: none)	1-9
Y	JP 5-176713 A (MORINAGA MILK IND. CO., LTD.), 20 July, 1993 (20.07.93), Full text; Claims; example 3 (Family: none)	1-9
Y	JP 5-344864 A (MORINAGA MILK IND. CO., LTD.), 27 December, 1993 (27.12.93), Full text; Claims; example 3 (Family: none)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006243

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/90546 A1 (MAHDAVI J), 06 November, 2003 (06.11.03), Full text; Claims; page 1, line 17 to page 2, line 132; page 3, line 4 to page 4, line 9; page 5, lines 5 to 6, 25 to 27; page 8, lines 1 to 3, 10 to 12 & EP 1503629 A1	1-9
Y	JP 10-86 A (Renata Maria Anna Cavaliere Vesely), 06 January, 1998 (06.01.98), Full text; Claims; Par. Nos. [0001] to [0010], [0022] & EP 795604 A2 & US 6225104 B & US 2001/12629 A1 & US 2003/82791 A1 & US 2004/259227 A1	1-9
Y	JP 11-98978 A (Calpis Co., Ltd.), 13 April, 1999 (13.04.99), Full text & WO 99/16862 A1 & CA 2304985 A1 & AU 9857802 B & EP 1016709 A1 & US 6534304 B1 & US 2003/64501 A1	1-9
Y	JP 2003-513621 A (Vario OY), 15 April, 2003 (15.04.03), Full text; Claims; Par. No. [0003] & WO 01/32836 A1 & AU 2001/11498 A1 & EP 1226230 A1 & EP 1226230 A1 & KR 2002/60220 A & KR 2002/64895 A	1-9
A	DATABASE CAPLUS ON STN, ABSTRACT NO.2001:79928 ABSTRACT & BARRETO, R. ET AL., 'EXPERIMENTAL ACUTE ALCOHOL PANCREATITIS-RELATED LIVER DAMAGE AND ENDOTOXINEMIA: PROTECTIVE EFFECT OF A PROBIOTIC BUT NOT OF METRONIDAZOLE.', INTERNATIONAL MEDICAL JOURNAL, (2000) VOL.7, NO.4, pages 251 to 256	1-9
A	JP 9-301877 A (Kabushiki Kaisha Yoshindo), 25 November, 1997 (25.11.97), Full text (Family: none)	1-9
A	JP 11-504936 A (Puropi AB), 11 May, 1999 (11.05.99), Full text & WO 96/35440 A1 & AU 9657846 B & EP 825869 A1	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷

A61K35/20, A23L1/30, A61K35/74, A61P1/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷

A61K35/20, A23L1/30, A61K35/74, A61P1/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN), JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 7-206402 A (ハイテスト・ファルマ・ゲゼルシャフト・ミト・ベシレン・ヘル・ハフツング) 1995.08.08 文献全体、特許請求の範囲、【0012】 - 【0016】、【0022】、例 1-6 & EP 652013 A1 & DE 4337654 A1 & US 5710132 A	1, 2, 7-9
X	JP 8-99888 A (雪印乳業株式会社) 1996.04.16 文献全体、特許請求の範囲、 【0001】、【0002】、【0004】、【0007】、参考例 1,2、【0050】、【0056】 (ファミリーなし)	1-4, 8, 9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.05.2005

国際調査報告の発送日

14.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

4C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-226289 A (雪印乳業株式会社) 2001.08.21 文献全体、特許請求の範囲、実施例 2,3 (ファミリーなし)	1-9
X	WO 02/43753 A1 (MORINAGA MILK IND CO LTD) 2002.06.06 文献全体、特許請求の範囲、P.4 第 38 行-P.5 第 8 行、試験例 1,2、実施例 1-6 & KR 2003/45025 A	1-9
X	JP 2002-332242 A (森永乳業株式会社) 2002.11.22 文献全体、特許請求の範囲、【0019】 【0021】、試験例、実施例 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 2000-189105 A (高梨乳業株式会社) 2000.07.11 文献全体、特許請求の範囲、【0001】 - 【0006】、【0025】、【0049】 - 【0058】、実施例 1-3 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 2000-197469 A (ニューフト・クリエーション技術研究組合) 2000.07.18 文献全体、特許請求の範囲、【0001】 - 【0006】、【0025】、【0049】 - 【0058】、実施例 1-3 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 1-268641 A (雪印乳業株式会社) 1989.10.26 文献全体、特許請求の範囲、P.1 右下欄-P.2 右上欄第 7 行、P.4 左上-右上欄 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 5-176713 A (森永乳業株式会社) 1993.07.20 文献全体、特許請求の範囲、実施例 3 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 5-344864 A (森永乳業株式会社) 1993.12.27 文献全体、特許請求の範囲、実施例 3 (ファミリーなし)	1-9
Y	WO 03/90546 A1 (MAHDAVI J) 2003.11.06 文献全体、CLAIMS、P.1 第 17 行-P.2 第 132 行、P.3 第 4 行-P.4 第 9 行、P.5 第 5-6,25-27 行、P.8 第 1-3,10-12 行 & EP 1503629 A1	1-9
Y	JP 10-86 A (レナ・カ・マリア・アン・カ・バリエレ・ベセル) 1998.01.06 文献全体、特許請求の範囲、【0001】 - 【0010】、【0022】 & EP 795604 A2 & US 6225104 B & US 2001/12629 A1 & US 2003/82791 A1 & US 2004/259227 A1	1-9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 11-98978 A (カルビス株式会社) 1999.04.13 文献全体 & WO 99/16862 A1 & CA 2304985 A1 & AU 9857802 B & EP 1016709 A1 & US 6534304 B1 & US 2003/64501 A1	1-9
Y	JP 2003-513621 A (ヴァリオ・オサ・ユキエア) 2003.04.15 文献全体、特許請求の範囲、【0003】 & WO 01/32836 A1 & AU 2001/11498 A1 & EP 1226230 A1 & EP 1226230 A1 & KR 2002/60220 A & KR 2002/64895 A	1-9
A	DATABASE CAPLUS ON STN, ABSTRACT NO. 2001:79928 ABSTRACT & BARRETO, R. ET AL. 'EXPERIMENTAL ACUTE ALCOHOL PANCREATITIS-RELATED LIVER DAMAGE AND ENDOTOXINEMIA: PROTECTIVE EFFECT OF A PROBIOTIC BUT NOT OF METRONIDAZOLE.' INTERNATIONAL MEDICAL JOURNAL, (2000) VOL.7 NO.4 P.251-256	1-9
A	JP 9-301877 A (株式会社陽進堂) 1997.11.25 文献全体 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 11-504936 A (プロビエー) 1999.05.11 文献全体 & WO 96/35440 A1 & AU 9657846 B & EP 825869 A1	1-9